

Objawy zespołu czołowego w schizofrenii i otępieniu czołowo-skroniowym: implikacje diagnostyczne i terapeutyczne

Frontal syndrome in schizophrenia and frontotemporal dementia: diagnostic and therapeutic implications

Jan Jaracz, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 1: 18–24

Adres do korespondencji:

dr hab. Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: jjaracz@gmail.com

Streszczenie

Kora przedczołowa (*prefrontal cortex* – PFC) u człowieka stanowi podłoże złożonych procesów psychicznych, takich jak funkcje wykonawcze, pamięć operacyjna, planowanie, podejmowanie decyzji i przetwarzanie sygnałów emocjonalnych. Zaburzenia jej funkcji są przyczyną deterioracji zachowania, która manifestuje się objawami zespołu czołowego. Wyniki badań neuropsychologicznych i neuroobrazowych wskazują na zmiany struktury i funkcji PFC w schizofrenii. Są one przyczyną objawów deficytowych. Otępienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia* – FTD) jest chorobą neurodegeneracyjną będącą skutkiem zmian zanikowych płata czołowego i/lub skroniowego. Manifestuje się ona głównie objawami neuropsychiatrycznymi. Zmiany strukturalne i funkcjonalne PFC mogą mieć różną etiologię, natomiast konsekwencje jej uszkodzenia bywają podobne. Podobieństwa te mogą być przyczyną trudności diagnostycznych, szczególnie w przypadku schizofrenii z dominującymi objawami deficytowymi i wczesnego początku FTD.

Słowa kluczowe: zespół czołowy, schizofrenia, objawy deficytowe, otępienie czołowo-skroniowe.

Kora przedczołowa

Kora przedczołowa (*prefrontal cortex* – PFC) u człowieka jest filogenetycznie najmłodszą częścią mózgu i obejmuje 29% powierzchni kory mózgowej. W rozwoju ontogenetycznym pełną dojrzałość ocenianą na podstawie mielinizacji, liczby i objętości komórek nerwowych oraz liczby kolców dendrytycznych neuronów uzyskuje dopiero w okresie adolescencji. Kora przedczołowa jest zróżnicowana pod względem anatomicznym i funkcjonalnym. Grzbietowo-boczna PFC (*dorsolateral prefrontal cortex* –

Abstract

The prefrontal cortex in humans plays a pivotal role in higher brain functions such as executive functions, working memory, action planning, decision making and processing of emotional signals. Its dysfunction may lead to significant deterioration of behaviour manifesting with symptoms of “frontal syndrome”. Evidence from neuropsychological and neuroimaging studies suggests the involvement of prefrontal cortex disturbance in schizophrenia. Structural and functional abnormalities of the prefrontal cortex are considered as an underlying cause of negative symptoms. Frontotemporal dementia (FTD) is a neurodegenerative disorder which results from frontotemporal lobar degeneration. It manifests with development of neuropsychiatric symptoms. Since diverse conditions may cause alterations in prefrontal cortex functioning, manifestations of these disorders may overlap. These similarities may lead to diagnostic problems particularly in cases with early onset FTD and schizophrenia with predominant negative symptomatology.

Key words: frontal syndrome, schizophrenia, negative symptoms, frontotemporal dementia.

DLPFC) jest przede wszystkim podłożem funkcji wykonawczych, w tym pamięci operacyjnej, natomiast część oczodołowa (*orbital prefrontal cortex* – OPFC) oraz część przyśrodkowa (*medial prefrontal cortex* – MPFC) regulują procesy emocjonalne, motywacyjne i decyzyjne. W PFC zachodzą złożone procesy związane z percepcją, uwagą, funkcjami językowymi, świadomością, afektem oraz procesy poznawcze: pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, planowanie, podejmowanie decyzji oraz przetwarzanie bodźców emocjonalnych (Miller 2000; Arciniegas i Beresford 2001; Jaracz i Borkowska 2010).

Kora przedczołowa jest połączona z licznymi strukturami mózgu. Informacje na temat środowiska zewnętrznego przekazywane są do PFC poprzez połączenia neuronalne z korą czuciową. Projekcje neuronalne z przyśrodkowych struktur płata skroniowego umożliwiają pozyskiwanie kontekstualnych informacji zapamiętanych wcześniej. Projekcje z PFC do kory przedruchowej i ruchowej, a także do jąder podstawnych umożliwiają przygotowanie czynności ruchowych. Neurony PFC tworzą liczne obwody neuronalne, w skład których wchodzi prążkowie (jądro ogoniaste, skorupa), gałka biała oraz wzgórze. Przyśrodkowa i oczodołowa PFC są połączone z układem limbicznym, głównie z ciałami migdałowatymi. Dzięki tym połączeniom w PFC następuje synteza informacji sensorycznych, w wyniku której wyznaczane są cele, podejmowane działania, kontrolowana ich czasowa sekwencja oraz hamowane bodźce interferujące z zachowaniami prowadzącymi do celu (Fuster 1999; Miller 2000; Artigas 2010).

Klasycznym przykładem skutków uszkodzenia PFC jest przypadek amerykańskiego robotnika Phineasa Gage'a, któremu żelazny pręt uszkodził brzuszno i przyśrodkową część PFC. Zmiany jego zachowania, które obserwowano po wypadku, stały się podstawą do dalszych badań nad skutkami uszkodzenia PFC, co pozwoliło na odkrycie jej znaczenia funkcjonalnego (Damasio 1999). Do uszkodzenia PFC dochodzi najczęściej w wyniku urazów głowy, udarów, nowotworów oraz procesów neurodegeneracyjnych mózgu. Zaburzenia będące ich skutkiem określa się jako zespół czołowy. W zależności od tego, jaki obszar PFC jest uszkodzony, symptomatyka zaburzeń jest odmienna i dlatego wyróżniono trzy rodzaje zespołów czołowych (Fuster 1999).

1. **Zespół czołowy grzbietowo-boczny** charakteryzuje się zaburzeniami napaędu, uwagi i motywacji. Towarzyszą temu utrata zainteresowania otaczającym światem oraz utrata spontaniczności zachowania. Życie chorego z tego rodzaju uszkodzeniem cechuje się koncentracją na „tu i teraz” z ewidentną utratą perspektywy odnośnie do przeszłości i przyszłości. Zaburzona jest także pamięć bieżących wydarzeń oraz zdolność planowania. Deficyty te są wynikiem obniżenia pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych związanych z tworzeniem reprezentacji planu działania i monitorowania jego przebiegu.
2. **Zespół czołowy przyśrodkowy** jest wynikiem uszkodzenia przyśrodkowych części

zakrętu obręczy. Jego objawy obejmują znaczne obniżenie napaędu, motywacji, apatię oraz brak spontaniczności zachowania, szczególnie mowy. W przypadkach znacznego uszkodzenia tej części PFC dochodzi do wystąpienia mutyzmu akinetycznego.

3. **Zespół czołowy oczodołowy** jest związany z uszkodzeniem brzusznych obszarów PFC, którego skutkiem jest osłabienie procesów hamowania. Chorzy z tym zaburzeniem nie mogą skoncentrować uwagi, są podatni na rozpraszający wpływ bodźców zewnętrznych, wykazują nadmierną aktywność, nie są w stanie hamować spontanicznych zachowań. Wśród objawów zaburzeń emocji występują tu euforia oraz nieadekwatne, błazeńskie poczucie humoru. Efektem odhamowania jest także hiperseksualność, hiperfagia oraz skłonność do łamania zasad społecznych.

Zaburzenia strukturalne i funkcjonalne kory przedczołowej w schizofrenii

Schizofrenia jest chorobą o zróżnicowanym obrazie klinicznym, obejmującym objawy wytwórcze (pozytywne) oraz deficytowe (negatywne, ubytkowe). Ten dwuwymiarowy model psychopatologii schizofrenii zaproponowano w latach 80. XX w. i stał się on podstawą do opracowywania skal służących do oceny nasilenia objawów schizofrenii, takich jak skala zespołu pozytywnego i negatywnego (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) (Kay i wsp. 1987) oraz skala oceny objawów negatywnych (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS*) i pozytywnych (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS*) (Andreasen 1984). Wcześniej, w 1893 roku, Emil Kraepelin wprowadził termin *dementia praecox* dla określenia grupy zaburzeń psychicznych, w których dominowały narastające deficyty emocjonalne i wolicjonalne. Również Eugeniusz Bleuler duże znaczenie diagnostyczne przypisywał zubożeniu afektywnemu oraz autyzmowi, które zaliczył do osiowych objawów schizofrenii.

Terminem „objawy deficytowe” określa się zaburzenia, których istota polega na znacznym osłabieniu niektórych prawidłowych funkcji psychicznych. Do objawów tych zalicza się: zaburzenia komunikowania się (alogia), spłylenie afektu, wycofanie społeczne, anhedonię, bierność, apatię oraz brak spontaniczności zachowań (Stahl i Buckley 2007). Na możliwość odmiennego podłoża neurobiologicznego różnych grup objawów schizofrenii zwrócił uwagę Timothy Crow (1980), według którego objawy

wytwórcze (typ I objawów) są spowodowane nadczynnością dopaminergiczną, a deficytowe (typ II objawów) zmianami struktury mózgu.

Nieco później sformułowano pierwsze hipotezy łączące objawy ubytkowe schizofrenii z zaburzeniami funkcji PFC (Weinberger 1988). Znalazły one następnie potwierdzenie w wynikach badań neuroobrazowych oraz badań neuropsychologicznych. Przy użyciu rezonansu magnetycznego wykazano zmniejszenie o 14% objętości substancji szarej i białej w przednim zakręcie obręczy oraz przyśrodkowej części kory czołowej u chorych na schizofrenię z dominującymi objawami deficytowymi w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (Sigmundsson i wsp. 2001). Innym badaniem objęto 53 chorych na schizofrenię z nasilonymi objawami deficytowymi. Objętość substancji białej PFC była w tej grupie mniejsza o 11,4% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, a najbardziej nasilone zmiany występowały w korze oczodołowej (15,1%) (Sanfilippo i wsp. 2000). Na podstawie metaanalizy badań wolumetrycznych wykazano, że u chorych na schizofrenię objętość płatów czołowych jest mniejsza o 5%, podczas gdy objętość całego mózgu o 2% w porównaniu z osobami zdrowymi (Wright i wsp. 2000). Zmniejszenie stężenia N-acetylaspartatu (NAA) w PFC u chorych na schizofrenię wiązało się z większym nasileniem objawów negatywnych (Callicott i wsp. 2000). W badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego obniżona ilość tej substancji uważana jest za czuły wskaźnik uszkodzenia neuronów.

Wykonanie testów neuropsychologicznych oceniających funkcje wykonawcze oraz pamięć operacyjną jest uzależnione od funkcjonowania PFC, głównie DLPFC. Większe nasilenie objawów deficytowych wiąże się z gorszym wykonywaniem testów oceniających te funkcje (Bryson i wsp. 2001; Good i wsp. 2004; Heydebrand i wsp. 2004; Villalta-Gil i wsp. 2006).

Wyniki te dają podstawę do sformułowania hipotezy, według której deficyty poznawcze i objawy deficytowe mają częściowo wspólne podłoże neurobiologiczne (Heydebrand i wsp. 2004).

Hipotezę Weinbergera (1988) potwierdziły także wyniki badań spoczynkowych z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET), które wykazały zależność między nasileniem objawów deficytowych oraz zmniejszeniem miejscowego przepływu krwi w PFC (Sabri i wsp. 1997; Potkin i wsp. 2002; Lahti i wsp. 2006).

Dowodem potwierdzającym występowanie zaburzeń funkcji PFC w schizofrenii są także

wyniki badań czynnościowych mózgu w czasie wykonywania przez chorych na schizofrenię testów neuropsychologicznych. Wykazano m.in., że podczas wykonywania testu sortowania kart z Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) przez osoby chore nie dochodzi do aktywacji brzusznej części kory czołowej i kory skroniowo-potylicznej, których aktywność u osób zdrowych się zwiększa (Ragland i wsp. 1998). Wraz z narastaniem trudności podczas wykonywania testu *N-back*, aktywność DLPFC u chorych na schizofrenię zwiększa się do *2-back*, natomiast po przekroczeniu *3-back* – w przeciwieństwie do osób zdrowych – zmniejsza się. Wskazuje to na niewydolność układu neuronalnego stanowiącego podłoże pamięci operacyjnej (Jansma i wsp. 2004). Deficyty czynnościowe DLPFC stwierdzono u nieleczonych chorych z pierwszym epizodem schizofrenii (van Veelen i wsp. 2010).

Otępienie czołowo-skroniowe

Otępienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia* – FTD) jest postępującą chorobą, w której zmiany neurodegeneracyjne zlokalizowane są w płatach skroniowych i czołowych. Pod względem częstości jest drugą – po chorobie Alzheimera – przyczyną otępienia. W odróżnieniu od choroby Alzheimera w pierwszych latach FTD manifestuje się głównie objawami neuropsychiatrycznymi w postaci zaburzeń zachowania, objawów afektywnych oraz zaburzeń mowy, w mniejszym stopniu zaś zaburzeniami pamięci i innych funkcji poznawczych. Otępienie czołowo-skroniowe może rozpocząć się między 3. i 9. dekadą życia (Mendez i wsp. 2008). Początek FTD zwykle jest podstępny, a jego objawy stopniowo się nasilają. Do objawów występujących we wczesnym okresie choroby należą zaburzenia zachowań społecznych, naruszanie zasad współżycia, zubożenie emocjonalne (apatia), utrata empatii oraz wglądu (Snowden i wsp. 2002). Częstymi objawami są także brak dbałości o higienę, sztywność myślenia, rozpraszalność uwagi, persewacje, hiperoralność oraz zachowania użytkownika. Z przeglądu piśmiennictwa dokonanego przez zespół Amerykańskiego Towarzystwa Neuropsychiatrycznego (Mendez i wsp. 2008) wynika, że do najczęstszych objawów wczesnego okresu choroby należą apatia, abulia lub odhamowanie i impulsywność. Towarzyszy temu utrata wglądu. Wraz z postępem choroby nasila się zubożenie emocjonalne, utrata empatii oraz tendencja do nieprzestrzegania norm społecznych

i moralnych. Zmieniają się także nawyki żywieniowe, występuje żarłoczność oraz niewybredne spożywanie różnych produktów. U ok. 80% chorych na FTD występują powtarzalne, kompulsywne zachowania. Z kolei zaburzenia psychotyczne występują w FTD rzadko. Zmiany neuropatologiczne zlokalizowane są najczęściej w OPFC, MPFC, a najrzadziej w DLPFC. U około połowy chorych zmiany neuropatologiczne zlokalizowane są głównie w płatach czołowych, w związku z czym w obrazie klinicznym dominują zaburzenia zachowania. Taką postać FTD określa się jako wariant czołowy. Badania eksperymentalne przy użyciu testów „czołowych” przeprowadzone u chorych na FTD wykazały zaburzenia funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej, których nasilenie było większe niż u osób z chorobą Alzheimera (Pachana i wsp. 1996; Kramer i wsp. 2003; Johns i wsp. 2009).

Implikacje diagnostyczne

Mimo że określenie „zespół czołowy” odnosi się zwykle do sytuacji klinicznych, w których dochodzi do uszkodzenia płatów czołowych w przebiegu zmian zwyrodnieniowych (np. FTD), w wyniku urazów, udarów lub guzów mózgu, to z przytoczonych wcześniej danych wynika, że objawy deficytowe schizofrenii spowodowane są także zmianami strukturalnymi

i funkcjonalnymi w PFC. Odnotowano liczne podobieństwa pomiędzy objawami zespołu czołowego i symptomami deficytowymi schizofrenii, co wskazuje, że różne procesy patologiczne powodujące zaburzenia struktury i funkcji płatów czołowych wywołują podobne zaburzenia, które we wstępnym etapie mogą sprawiać trudności różnicowe (tab. 1.).

Na podobieństwa obrazu klinicznego oraz trudności diagnostyki różnicowej tych chorób wskazują wyniki badania Velakoulisa i wsp. (2009), którzy przeanalizowali przebieg FTD o wczesnym początku u 17 chorych oraz wyniki wykonanych pośmiertnie badań histopatologicznych, które potwierdziły rozpoznanie. Czterech chorych przed postawieniem właściwej diagnozy leczono z rozpoznaniem schizofrenii. Zasadność rozpoznania potwierdzono, przeprowadzając wsteczną analizę objawów za pomocą OPCRIT, co wskazuje, że symptomatologia obu schorzeń, szczególnie w początkowych stadiach, jest podobna. W tej samej pracy autorzy opisali wyniki przeglądu opisów 751 przypadków FTD. U 46 (6%) chorych występowały objawy psychotyczne, z czego u 30 rozpoznano schizofrenię, zaburzenie schizoafektywne lub chorobę afektywną dwubiegunową. Objawy psychotyczne były częstsze u chorych z wczesnym początkiem zaburzenia, zwykle przed 40. rokiem życia, i wraz z wiekiem częstość ich występowania

Tabela 1. Zestawienie objawów otępienia czołowo-skroniowego wg kryteriów Lund i Manchester (1994) oraz schizofrenii z uwzględnieniem objawów wg skali PANSS

Otępienie czołowo-skroniowe	Schizofrenia
podstępny początek i stopniowe nasilenie	(+)
zaburzenia zachowań społecznych	bierność/apatia, wycofanie społeczne (N4)
zaniedbywanie własnej osoby	(+)
wczesne zaburzenia zachowań społecznych	czynne unikanie społeczne (G16)
objawy odhamowania	(-)
sztymność poznawcza, brak plastyczności	myślenie stereotypowe (N7)
hiperalność	(-)
zachowania stereotypowe i perseweryjne	myślenie stereotypowe (N7)
zachowania utylizacyjne	(-)
roztargnienie, impulsywność, niecierpliwość	zaburzenia uwagi (G11), słaba kontrola impulsów (G14)
brak krytycyzmu co do własnej choroby	brak krytycyzmu i wglądu (G12)
depresja, lęk, myśli samobójcze	lęk (G2), depresja (G6)
urojenia (wczesne i przelotne)	urojenia (P1)
hipochondria	troska o ciało (G1)
brak emocjonalnego zaangażowania, brak empatii, sympatii, apatia	wycofanie emocjonalne (N2), słaby kontakt (N3)
amimia	sptyczenie afektu (N1)
echolalia, perseweryacje	(+)

malą. U 7,2% chorych objawy psychotyczne występowały po ustaleniu rozpoznania FTD. Ziauddeen i wsp. (2011) porównali obraz kliniczny oraz wyniki badań neuropsychologicznych u 12 chorych na przewlekłą schizofrenię oraz u 11 chorych, u których potwierdzono występowanie objawów wariantu czołowego FTD. W obu badanych grupach wykazano obecność objawów negatywnych ocenianych za pomocą skali SANS, jednak ich nasilenie w schizofrenii było większe, a w podskali awolucja różnica osiągnęła istotność statystyczną. Chorzy na FTD uzyskali gorsze wyniki w teście fluencji słownej oraz w teście uzupełniania zdań (*Haying Test*), które oceniają zdolność do hamowania automatycznych reakcji. Zdaniem opiekunów, chorzy na FTD sprawiali więcej problemów związanych z odhamowaniem i zaburzeniami wykonawczymi niż chorzy na schizofrenię. Badanie to wykazało podobieństwa oraz różnice w zakresie nasilenia objawów negatywnych oraz dysfunkcji poznawczych. Te ostatnie są prawdopodobnie spowodowane progresywnym charakterem zmian w FTD oraz większym ubytkiem objętości kory czołowej, niż ma to miejsce w schizofrenii. Efektem tego jest większe nasilenie odhamowania u chorych na FTD (Ziauddeen i wsp. 2011).

Zależności między występowaniem objawów deficytowych a funkcją PFC odnotowano także w innych schorzeniach o podłożu zwyrodnieniowym. Badania przeprowadzone u osób z chorobą Alzheimera wykazały, że nasilenie objawów ubytkowych ocenianych za pomocą skali SANS było proporcjonalne do zmniejszenia miejscowego przepływu mózgowego w płatach czołowych (Galynker i wsp. 2000).

Jak wynika z przedstawionych danych, różnicowanie schizofrenii z dominującymi objawami deficytowymi (schizofrenia prosta) oraz FTD może sprawiać trudności. Dotyczą one szczególnie początkowych stadiów FTD o wczesnym początku. Jest to przyczyną ustalania rozpoznania schizofrenii u chorych, u których w kolejnych latach rozpoznano FTD (Velakoulis i wsp. 2009). Na każdym etapie choroby wystąpienie objawów odhamowania, zachowania utylizacyjne, hiperoralność mogą bardziej przemawiać za FTD. W diagnostyce różnicowej pomocne są badania neuroobrazowe oraz neuropsychologiczne. Wyniki badania tomograficznego (TK) i rezonansu magnetycznego (RM) u osób młodych, szczególnie w początkowych okresach choroby, mogą w obu przypadkach wykazywać dyskretne zmiany zanikowe. W przypadkach wątpliwych właściwą diagnozę można postawić

w trakcie dłuższej obserwacji. Szybkie narastanie zmian w płatach czołowych w badaniach TK czy RM przemawia za FTD, podobnie jak pogarszanie się w krótkim czasie wyników neuropsychologicznych „testów czołowych”. Z kolei zmniejszenie nasilenia objawów deficytowych po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych może wskazywać na schizofrenię.

Implikacje terapeutyczne

Kora przedczołowa jest zbudowana w 80% z projekcyjnych neuronów piramidowych, w których przekąźnikiem jest glutaminian. Neuronów te integrują impulsy pobudzające pochodzące ze wzgórza, hipokampa, ciała migdałowatego i innych obszarów korowych. Pozostałe 20% stanowią interneurony o działaniu hamującym, w których neuroprzekąźnikiem jest kwas γ -aminomasłowy (GABA). Modyfikujący wpływ na neurony PFC wywierają także projekcje neuronów dopaminergicznych, noradrenergicznych i serotonergicznych. Dopaminowa hipoteza patogenezy schizofrenii zakłada, że objawy wytórcze związane są z nadmiarem dopaminy w strukturach podkorowych, objawy deficytowe natomiast są spowodowane niedoborem dopaminy w PFC oraz zmniejszeniem aktywności dopaminergicznej w szlakach mezokortykalnych tworzących projekcje do grzbietowo-bocznej PFC oraz do brzuszno-przyśrodkowej PFC. U nieleczonych chorych na schizofrenię liczba receptorów D1 w korze przedczołowej jest zmniejszona. Nasilenie objawów deficytowych i dysfunkcji poznawczych jest odwrotnie proporcjonalne do ich ilości (Okubo i wsp. 1997). Receptory 5HT2 znajdujące się na neuronach dopaminowych modulują funkcje neuronów dopaminergicznych (Alex i Pehek 2007). Niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne będące antagonistami receptorów 5HT1A i/lub 5HT2 zwiększają w ten sposób uwalnianie dopaminy w korze czołowej (Díaz-Mataix i wsp. 2005; Li i wsp. 1998). Z procesami poznawczymi są także związane receptory 5HT, które znajdują się w dużych ilościach w komórkach piramidowych kory mózgowej i hipokampa (Gray i Roth 2007). Hamowanie receptorów D2 przez klasyczne leki przeciwpsychotyczne powoduje kompensacyjne zmiany w receptorach D1 w PFC, co może się wiązać z negatywnym wpływem tych leków na procesy poznawcze oraz brakiem korzystnego wpływu na objawy deficytowe w schizofrenii (Williams i Goldman-Rakic 1995). W ostatnich latach coraz większe znaczenie w patogenezie

schizofrenii przypisuje się zaburzeniom neuroprzebiegu glutaminergicznego. Według jednej z hipotez główną rolę w patogenezie schizofrenii odgrywa hipofunkcja receptorów NMDA w korowo-pniowych projekcjach neuronów glutaminergicznych. Skutkiem tego jest nadczynność dopaminergicznego szlaku mezo- limbicznego, której przypisuje się udział w powstawaniu objawów wytwórczych, oraz obniżona aktywność mezo-kortykalnych szlaków dopaminergicznych powodująca wystąpienie objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych (Stahl 2009).

Z doświadczeń autorów niniejszej pracy wynika, że niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne korzystnie wpływają na objawy związane z dysfunkcją czołową. Dowodem na to jest przypadek 25-letniego chorego, którego przyjęto do Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wcześniej, podczas pobytu w Klinice Neurologii, u chorego zdiagnozowano zespół czołowy. W czasie hospitalizacji psychiatrycznej ustalono rozpoznanie schizofrenii prostej i zastosowano aripiprazol w dawce 15 mg na dobę. Po kilku tygodniach leczenia nastąpiła poprawa w zakresie objawów zespołu czołowego schizofrenii prostej, która utrzymuje się przez kolejne miesiące obserwacji.

Jak dotąd nie dysponujemy specyficznymi metodami leczenia FTD. Ponieważ w chorobie tej funkcja neuronów cholinergicznych wydaje się niezaburzona, inhibitory acetylocholinesterazy (donepezyl, riwastygmina, galantamina) nie znajdują zastosowania, mogą natomiast nasilić objawy odhamowania. Objawowo, w celu zmniejszenia odhamowania, impulsywności, objawów depresji, zachowań stereotypowych i kompulsywnych (perseweracyjnych), stosuje się leki hamujące selektywnie wychwyt zwrotny serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). W przypadkach przebiegających z odhamowaniem i agresją można zastosować atypowe leki przeciwpsychotyczne. Należy jednak czynić to ostrożnie z uwagi na nadwrażliwość tej grupy chorych na neuroleptyki i możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (Mendez i wsp. 2008).

Podsumowanie

Kora przedczołowa zajmuje najwyższe miejsce w hierarchicznej organizacji mózgu. Stanowi podłoże najbardziej złożonych procesów asocjacyjnych, zaangażowana jest w planowanie, kontrolę zachowania oraz podejmowanie decy-

zji. Odgrywa także rolę w modulacji emocji oraz w dostosowaniu zachowania do sytuacji społecznej. Naruszenie jej struktury i funkcji niezależnie od przyczyny powoduje zwykle dramatyczne zmiany w zachowaniu bez istotnego naruszenia ogólnej sprawności poznawczej. Przykładem tego jest schizofrenia z dominującymi objawami deficytowymi i wariant czołowy otępienia czołowo-skroniowego.

Piśmiennictwo

- Alex KD, Pehek EA. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 296-320.
- Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City 1984.
- Arciniegas DB, Beresford TP. Neuropsychiatry: an introductory approach. Cambridge University Press, Cambridge 2001; 52-74.
- Artigas F. The prefrontal cortex: a target for antipsychotic drugs *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 11-21.
- Bryson G, Whelahan HA, Bell M. Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001; 102: 29-37.
- Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, et al. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1646-1651.
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418.
- Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; 280: 66-68.
- Damasio A. Błąd Kartezjusza. Rebis, Poznań 1999.
- Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, et al. Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci* 2005; 25: 10831-10843.
- Fuster JM. Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999; 395: 51-57.
- Galyner II, Dutta E, Vilkas N, et al. Hypofrontality and negative symptoms in patients with dementia of Alzheimer type. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 53-59.
- Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, et al. The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naïve, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2004; 68: 11-19.
- Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1100-1119.
- Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 68: 1-9.
- Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, Kahn RS. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 2004; 68: 159-171.
- Jaracz M, Borkowska A. Podejmowanie decyzji w świetle badań neurobiologicznych i teorii psychologicznych. *Psychiatria* 2010; 7: 68-74.
- Johns EK, Phillips NA, Belleville S, et al. Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology* 2009; 23: 765-777.

19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
20. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16: 211-218.
21. Lahti AC, Weiler MA, Holcomb HH, et al. Correlations between rCBF and symptoms in two independent cohorts of drug-free patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 221-230.
22. Li XM, Perry KW, Wong DT, Bymaster FP. Olanzapine increases in vivo dopamine and norepinephrine release in rat prefrontal cortex, nucleus accumbens and striatum. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136: 153-161.
23. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM, ANPA Committee on Research. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 130-149.
24. Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 59-66.
25. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385: 634-636.
26. Pachana NA, Boone KB, Miller BL, et al. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2: 505-510.
27. Potkin SG, Alva G, Fleming K, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 227-237.
28. Ragland JD, Gur RC, Glahn DC, et al. Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology* 1998; 12: 399-413.
29. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, et al. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997; 349: 1735-1739.
30. Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, et al. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 471-480.
31. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 234-243.
32. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 140-143.
33. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka t. 2. Via Medica, Gdańsk 2009.
34. Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 4-11.
35. van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS. Left dorso-lateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 123: 22-29.
36. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, et al. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 298-305.
37. Villalta-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S, et al.; NEDENA Group. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res* 2006; 87: 246-253.
38. Weinberger DR. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends Neurosci* 1988; 11: 367-370.
39. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376: 572-575.
40. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
41. Ziauddeen H, Dikken C, Kipps C, et al. Negative schizophrenic symptoms and the frontal lobe syndrome: one and the same? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 59-67.